

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-247871
(P2000-247871A)

(43) 公開日 平成12年9月12日 (2000.9.12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 9/51 9/08		A 6 1 K 9/51 9/08	4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数 6 書面 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平11-96768	(71) 出願人	000177634 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
(22) 出願日	平成11年2月25日 (1999.2.25)	(72) 発明者	小椋 祐一郎 愛知県名古屋市昭和区山手通2丁目13番地 クレス 204
特許法第30条第1項適用申請有り 平成10年9月1日 第64回日本中部眼科学会事務局発行の「第64回日本中部 眼科学会・関連研究会プログラム・講演抄録集」に発表		(72) 発明者	桜井 英二 愛知県名古屋市瑞穂区松月町1-41 エミ ネンス石川橋 311
		(74) 代理人	100060874 弁理士 岸本 英之助 (外3名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 網膜または硝子体への薬物放出制御システム

(57) 【要約】

【解決手段】 薬物を含有させた粒子径200nm以下、好ましくは50~200nmのナノスフェアーを投与する網膜または硝子体への薬物放出制御システムである。ナノスフェアーは、ポリ乳酸または乳酸共重合体等の生体分解性高分子で形成されている。薬物は、網膜もしくは硝子体疾患の治療または予防のための薬物であり、たとえば抗炎症剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤である。

【効果】 小さい粒子径を有するナノスフェアーを投与することで、網膜または硝子体での薬効の持続性を向上させることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】薬物を含有させた粒子径200nm以下のナノスフェアーを投与することを特徴とする網膜または硝子体への薬物放出制御システム。

【請求項2】ナノスフェアーの粒子径が50～200nmである請求項1記載の薬物放出制御システム。

【請求項3】ナノスフェアーが生体分解性高分子で形成されている請求項1記載の薬物放出制御システム。

【請求項4】生体分解性高分子がポリ乳酸または乳酸共重合体である請求項1記載の薬物放出制御システム。

【請求項5】薬物が網膜もしくは硝子体疾患の治療または予防のための薬物である請求項1記載の薬物放出制御システム。

【請求項6】薬物が抗炎症剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗菌剤または抗真菌剤である請求項1記載の薬物放出制御システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、網膜または硝子体への薬物放出制御システムに関するものであって、薬物放出制御により、網膜または硝子体での薬効の持続性の向上を目的とするものである。

【0002】

【従来の技術】網膜、硝子体等の内眼部における疾患には難治性疾患が多く、その効果的な治療法の開発が望まれている。眼疾患に対しては、薬物を点眼投与により治療するのがもっとも一般的であるが、網膜、硝子体等の内眼部へは薬物がほとんど移行しない。このことが、内眼部における疾患の治療をより困難にしている。全身投与された薬物の眼内移行は血液-眼関門により制限されるため、有効濃度になるほど薬物を移行させることは困難である。

【0003】そこで、薬物を直接内眼部に投与する方法が試みられ、例えば、薬物を含有させたリボソームやマイクロスフェアーを硝子体等の内眼部へ投与する技術が報告されている。しかしながら、リボソームは薬物の放出制御が容易ではなく、またリボソームやマイクロスフェアーでは粒子径が大きいため硝子体内における透明性の維持に問題があり、より粒子径の小さいナノスフェアーやナノカプセルに薬物を含有させ、硝子体投与する研究がなされている。例えば、直径1μm以下の球状粒子を含む医薬キャリアーシステム（特表平6-508369）やナノカプセルを含有する眼病用製剤の硝子体への投与（特開平4-221322）についての報告がなされている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、どのような粒子径のナノスフェアーを用いれば薬物の効果的放出制御が可能になるかについての研究報告はなく、またナノスフェアーの網膜への移行についての研究報告もな

い。

【0005】ナノスフェアーは内眼部への薬物放出制御をする手段として非常に有用なものであるが、それを実際の医療に適用するには、適切な粒子径を見出す必要性があった。

【0006】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者はナノスフェアーの粒子径に焦点を当て、網膜または硝子体への薬物放出制御システムについて鋭意研究をした結果、硝子体内に投与されたナノスフェアーは、その粒子径が小さいほど、網膜または硝子体に長期間残存し、特に、粒子径200nm以下のナノスフェアーは、薬物を含有した状態で網膜内に取り込まれ、網膜内に長期間残存することにより、網膜内での薬物放出制御が可能になることを見出した。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明は、薬物を含有させた粒子径200nm以下のナノスフェアーを投与することを特徴とする網膜または硝子体への薬物放出制御システムに関するものであり、その技術的特徴は、小さい粒子径を有するナノスフェアーを投与することで、網膜または硝子体での薬効の持続性を向上させることにあり、特に、網膜内における薬効の持続性を向上させることにある。

【0008】本発明における薬物放出制御システムとは、薬物をターゲット部位（網膜または硝子体）に効率よく送達し、薬効を持続的に発揮可能にさせるシステムである。

【0009】本発明におけるナノスフェアーの粒子径は200nm以下であればよく、その下限については特に制限はないが、あまり小さすぎると製造上の制約もあって50～200nmの範囲の粒子径が好ましい。

【0010】本発明におけるナノスフェアーを形成する材料は、生体分解性高分子であればよく、特に制限はないが、具体例としては、ポリ乳酸、乳酸共重合体、ポリアミノ酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、ゼラチン、アルブミン等の生体分解性高分子などが挙げられる。好ましい例は、ポリ乳酸または乳酸-グリコール酸共重合体である。尚、上記の乳酸単位成分としては、L体、D体またはDL体を用いることができる。

【0011】また、これらの生体分解性高分子の分子量については、特に制限はないが、ナノスフェアーに含有させる薬物の種類、薬物の必要有効濃度、薬物の放出期間などにより適宜選択できる。

【0012】本発明の薬物放出制御システムは、網膜や硝子体の種々の疾患の治療または予防に用いられる。具体的疾患としては、種々の原因による内眼部炎症、ウイルスや細菌の感染症、新生血管や網膜細胞の増殖変化を伴った増殖性硝子体網膜症、種々の原因による網膜出血、網膜剥離、網膜芽細胞種などが挙げられる。ナノスフェアーに含有させる薬物については特に制限はなく、

対象疾患に適した薬物を選択することができる。例えば、内眼部手術に伴う炎症の場合には、リン酸ベタメタゾン等の抗炎症剤が、自己免疫性ブドウ膜炎の場合には、シクロスポリン等の免疫抑制剤が、ウイルス性感染症の場合にはガンシクロビル等の抗ウイルス剤が、術後感染症の場合にはオフロキサシン等の抗菌剤が、増殖性硝子体網膜症の場合には塩酸ドキシソルビシン、カルムスチン等が用いられる。また、ナノスフェアに含有する薬物量は薬物の種類、薬物の必要有効濃度、薬物の放出期間、症状等に応じて適宜増減すればよい。通常は、薬物はナノスフェアの0.01~10重量%、好ましくは、0.1~5重量%であるが、薬物の含有量は徐放効果と治療に必要な量とのバランスを考慮し決めることができる。

【0013】本発明のナノスフェアは公知の界面沈着法や界面反応法を用いて製造することができる。より詳しく説明すると、界面沈着法である液中乾燥法(J. Control. Release, 2, 343-352 (1985)、J. Controlled. Release, 36, 1095-1103 (1988))等、界面反応法である界面重合法(Int. J. Pharm., 28, 125-132 (1986))、自己乳化溶媒拡散法(J. Control. Release, 25, 89-98 (1993))等を用いてナノスフェアを製造することができ、これらの製造法よりナノスフェアの粒子径や含有する薬物の種類、性質や含有量などを考慮し、適当な製造法を適宜選択すればよい。

【0014】本発明のナノスフェアの具体的な製造例として、薬物として増殖性硝子体網膜症治療剤であるカルムスチンを含有し、ナノスフェアの材料としてポリ乳酸を用いたナノスフェアの製造例、薬物として抗炎症剤であるリン酸ベタメタゾンを含有し、ナノスフェアの材料として乳酸-グリコール酸共重合体を用いたナノスフェアの製造例を後述の実施例に示す。

【0015】本発明の効果は、後述の眼内残存性試験で詳細に説明するが、実際に薬物含有ナノスフェアを用い、微量の組織移行を追跡することは、測定技術上困難であるので、薬物の代わりに蛍光色素を含有したナノスフェアを用いて、各種粒子径における内眼部での残存性について検討を行った。また、その組織学的評価を行ったところ、ナノスフェアはその粒子径が小さくなるほど長期間内眼部に存在し、粒子径200nm以下のナノスフェアが網膜内部に取り込まれることを見出した。

【0016】この試験結果は、ナノスフェアの粒子径をコントロールすることで、網膜または硝子体での薬効の持続性を格段に向上させるだけでなく、ナノスフェアの粒子径を200nm以下とすることで、薬物を含有した状態でナノスフェアを網膜内部に取り込ませることができることを示し、網膜内において長期間にわたり

薬剤放出制御が可能であることも示している。

【0017】さらに、ターゲット部位(網膜)に効率よく薬物を送達することにより、薬物の配合量も低減でき、副作用の軽減効果も期待できる。

【0018】本発明の薬物放出制御システムにおけるナノスフェアは、注射、輸液等の硝子体に導入可能な各種方法で投与される。また、硝子体内投与における汎用される処方により、その投与方法に適した剤形に調製できる。例えば、注射剤であれば、具体的調製例を実施例の項で説明するが、上記の製造法で製造した薬物含有ナノスフェアをBSS(Balanced Salt Solution)溶液に分散させることで調製できる。

【0019】つぎに、本発明の実施例を幾つか挙げるが、これらの実施例は本発明の理解を助けるためのものであって、発明の範囲を限定するものではない。

【0020】

【実施例】1. 薬物含有ナノスフェアの製造方法: 本発明の薬物放出制御システムに使用できるナノスフェアの具体的な製造例を以下に示す。なお、本方法は、自己乳化溶媒拡散法(J. Control. Release, 25, 89-98 (1993))に準じた製造法である。

【0021】製造例1

(カルムスチン含有ポリ乳酸ナノスフェア) カルムスチン(10mg)および重量平均分子量85,000のポリ乳酸(100mg)をジクロロメタン(0.5ml)に溶解する。これにアセトン(40ml)を加え十分混和する。この溶液を攪拌しているポリビニルアルコール水溶液(2w/v%, 50ml)中に滴下する。この混合物を減圧下2時間攪拌し、メンブランフィルター(孔径1μm)を使用し、ろ過する。ろ液を1時間、超遠心分離(156,000×g)し、ナノスフェアを沈殿させる。得られるナノスフェアに精製水を適量加え、再分散させ、再度超遠心分離を行うことにより、ナノスフェアを洗浄する。この洗浄操作を2回繰り返す。最終的に得られる沈殿物を精製水(10ml)に再分散し、凍結乾燥することで、カルムスチン含有ポリ乳酸ナノスフェア(108mg)が得られる。得られるナノスフェアの平均粒子径は100nm(光散乱法により測定)である。

【0022】製造例2

(リン酸ベタメタゾン含有乳酸-グリコール酸共重合体ナノスフェア) リン酸ベタメタゾン(10mg)および重量平均分子量65,000、共重合比50/50の乳酸-グリコール酸共重合体(100mg)をジクロロメタン(0.5ml)に溶解する。これにアセトン(25ml)を加え十分混和する。さらにメタノール(5ml)を加え、リン酸ベタメタゾンを完全に溶解する。この溶液を攪拌しているポリビニルアルコール水溶液(2

w/v%, 50ml)中に滴下する。この混合物を減圧下2時間攪拌し、メンブランフィルター(孔径1 μ m)を使用し、ろ過する。ろ液を1時間、超遠心分離(156,000 \times g)し、ナノスフェアーを沈殿させる。得られるナノスフェアーに精製水を適量加え、再分散させ、再度超遠心分離を行うことにより、ナノスフェアーを洗浄する。この洗浄操作を2回繰り返す。最終的に得られる沈殿物を精製水(10ml)に再分散し、凍結乾燥することで、リン酸ベタメタゾン含有乳酸-グリコール酸共重合体ナノスフェアー(103mg)を得る。得られるナノスフェアーの平均粒子径は200nm(光散乱法により測定)である。

【0023】以下、特記なき限り、製造例1をカルムスチン含有ナノスフェアー、製造例2をリン酸ベタメタゾン含有ナノスフェアーと略記する。

【0024】2. 製剤例

以下に注射液の調製例を示す。カルムスチン含有ナノスフェアー粉末(50mg)をBSS(1ml)に再分散させ、注射液とした。また、リン酸ベタメタゾン含有ナノスフェアーについても同様に調製できる。

【0025】3. 眼内残存性試験

実際に上記で製造した薬物含有ナノスフェアーを用い、微量の組織移行を追跡することは、測定技術上困難である。そこで、本試験では市販の蛍光色素を含有するポリスチレンナノスフェアー(Polysciences, Inc製、商品名Fluoresbrite)を用いて、以下の実験を行った。

【0026】ナノスフェアー懸濁液の調製：2.5%蛍光色素(極大励起波長：458nm, 極大蛍光波長：540nm)含有ポリスチレンナノスフェアー(粒子径50nm)懸濁液を滅菌精製水を用い200倍希釈し、フルオレセインナトリウム水溶液(10.0 μ g/ml)と同等の蛍光強度とした。また、粒子径50nm、100nm、200nm、2 μ mおよび20 μ mのナノスフェアーの懸濁液も同様に調製した。フルオレセインナト

*リウム水溶液(10.0 μ g/ml)を対照溶液とした。

【0027】投与方法及び測定方法：

1. 塩酸ケタミン水溶液(50mg/ml)と塩酸キシラジン水溶液(50mg/ml)の7:3混合溶液を有色家ウサギに筋肉内投与し麻酔した。

【0028】2. 両眼にトロピカミド(0.5%)／塩酸フェニレフリン(0.5%)点眼液を点眼し散瞳させた。

【0029】3. 両眼に塩酸オキシブプロカイン(0.5%)点眼液を点眼し眼表面を麻酔した。

【0030】4. 眼毛様体扁平部より30G針の注射器を用い、片眼に粒子径50nmのナノスフェアー懸濁液(0.1ml)を、もう一方の眼に対照溶液を硝子体中央部に投与した。

【0031】5. 硝子体内投与1、3、7、14、21および28日後に硝子体フルオロメトリー装置を用いて、経時的に硝子体内蛍光強度を測定し、半減期を算出した。

20 【0032】尚、硝子体内蛍光強度を測定する前に、上記1.と2.の操作を行った。また、粒子径100nm、200nm、2 μ mおよび20 μ mのナノスフェアー懸濁液を用い上記1.から5.と同じ操作を行った。

【0033】組織学的評価：

1. 上記ナノスフェアー投与2ヶ月後にネブタール注射液(5ml)を耳静脈内投与し麻酔致死させた。

【0034】2. 網膜凍結切片を作成した。

【0035】3. 蛍光顕微鏡により切片を観察し写真撮影した。

30 【0036】(結果および考察)各粒子径のナノスフェアーの硝子体内における半減期を表1に示す。また、200nmのナノスフェアーが網膜内部に取り込まれていることを示す蛍光顕微鏡写真を図1に示す。

【0037】

【表1】

ナノスフェアーの粒子径(nm)	半減期(日)
20,000	3.4
2,000	5.4
200	8.6
100	6.3
50	10.1
対照溶液	7.8(時間)

【0038】表1から判るように、ナノスフェアーはその粒子径が小さいほど、長期間眼内に残存する。また、図1の顕微鏡写真より粒子径200nmのナノスフェアーが網膜内部に取り込まれていることが確認された。尚、粒子径が大きいナノスフェアーでは取り込みがほとんど

見られなかった。すなわち、ナノスフェアーの粒子径をコントロールすることにより、網膜または硝子体での薬効の持続性を格段に向上させ、特に、ナノスフェアー粒子径を200nm以下とすることで、ナノスフェアーを網膜内部に取り込ませることができ、網膜内部から長期

間にわたり薬剤放出制御が可能であることが期待できる。

【0039】

【発明の効果】本発明によれば、網膜または硝子体にお*

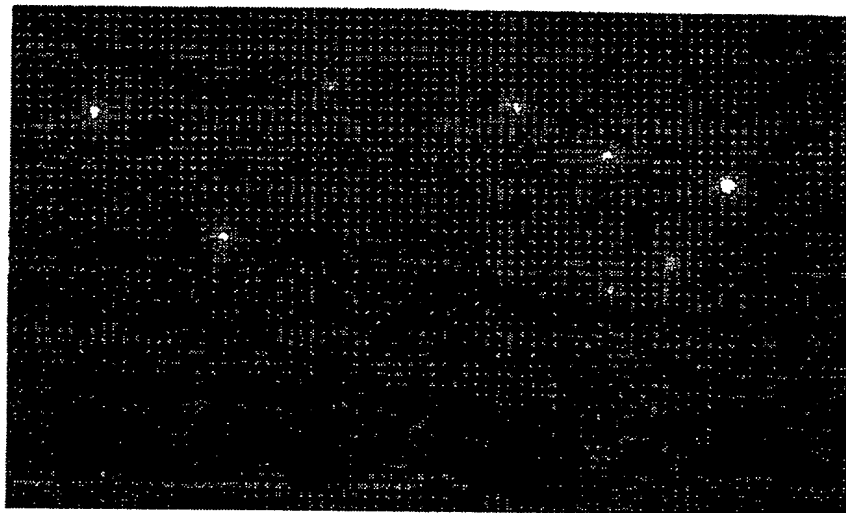
*ける薬効の持続性を向上させた治療方法を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】粒子径200nmのナノスフェアーが網膜内部に取り込まれていることを示す蛍光顕微鏡写真である。

【図1】

図面代用写真（カラー）



フロントページの続き

(72)発明者 尾関 年則

愛知県名古屋市瑞穂区彌富町緑ケ岡7-2

ヴェルデュール八事 207

(72)発明者 久納 紀之

奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬

株式会社奈良R Dセンター内

Fターム(参考) 4C076 AA67 AA95 BB24 CC04 CC07

CC10 CC32 CC34 CC35 DD43

EE24 EE48 FF32 FF68

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-247871

(43)Date of publication of application : 12.09.2000

(51)Int.Cl.

A61K 9/51

A61K 9/08

(21)Application number : 11-096768

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.02.1999

(72)Inventor : OGURA YUICHIRO

SAKURAI EIJI

OZEKI TOSHINORI

KUNO NORIYUKI

(54) CONTROL SYSTEM FOR MEDICAMENT RELEASE TO RETINA OR VITREOUS BODY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide the subject control system intended to improve the medicinal efficacy sustainability in the retina or vitreous body by administration of nanospheres.

SOLUTION: This control system is such one as to be intended to administer the retina or vitreous body with medicament-formulated nanospheres each ≤ 200 nm, pref. 50-200 nm in diameter; wherein each of the nanospheres consists of a biodegradable polymer such as polylactic acid or lactic acid copolymer; and the medicament is intended for treating or preventing retina or vitreous body diseases, for example being an anti-inflammatory agent, immunosuppressant, antiviral agent, antibacterial agent, antimycotic agent.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The drug release control system to the retina or vitreous body characterized by prescribing for the patient NANOSUFEA with a particle diameter of 200nm or less which made the drug contain.

[Claim 2] NANOSU -- the drug release control system according to claim 1 whose fair particle diameter is 50-200nm.

[Claim 3] The drug release control system according to claim 1 currently formed with the NANOSU fair ***** resolvability macromolecule.

[Claim 4] The drug release control system according to claim 1 whose biolysis nature macromolecule is polylactic acid or a lactic-acid copolymer.

[Claim 5] The drug release control system according to claim 1 whose drug is a drug for the therapy of a retina or a vitreous body disease, or prevention.

[Claim 6] The drug release control system according to claim 1 whose drug is an anti-inflammatory agent, an immunosuppresant, an antivirotic, an antimicrobial agent, or an antifungal.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention aims at improvement in the durability of the drug effect in a retina or a vitreous body by drug release control about a retina or the drug release control system to a vitreous body.

[0002]

[Description of the Prior Art] The disease in inner ****, such as a retina and a vitreous body, has many intractable diseases, and development of the effective cure is desired. Although it is most common to treat a drug by instillation administration to an eye disease, a drug hardly shifts to inner ****, such as a retina and a vitreous body. This makes the therapy of the disease in inner **** difficulty more. Since the eye internal transmigration of a drug by which whole body administration was carried out is restricted by the blood-eye gateway, it is so difficult that it becomes effective concentration to make a drug shift.

[0003] Then, the technique of medicating inner ****, such as a vitreous body, with the liposome which the method of medicating **** in direct with a drug is tried [liposome], for example, made the drug containing, or a microsphere is reported. However, emission control of a drug is not easy for liposome, and in liposome or a microsphere, since particle diameter is large, a problem is in maintenance of the transparency in a vitreous body, a NANOSU fair ** nano capsule with more small particle diameter is made to contain a drug, and the research which carries out vitreous body administration is made. For example, the report about the administration (JP,4-221322,A) to the vitreous body of the pharmaceutical preparation for eye diseases containing the physic carrier system (***** 6-508369) containing a spherical particle with a diameter of 1 micrometer or less or a nano capsule is made.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] however, the research report about whether if NANOSUFEA of what kind of particle diameter is used, effective emission control of a drug will be attained — there is nothing — moreover, NANOSU — there is also no research report about the shift to a fair retina.

[0005] Although it was very useful as a means which carries out drug release control to NANOSU fair *****, in order to have applied it to actual medicine, there was the need of finding out suitable particle diameter.

[0006]

[Means for Solving the Problem] It NANOSU-fair-**, then, this invention person — NANOSU — as a result of focusing on fair particle diameter and inquiring wholeheartedly about a retina or the drug release control system to a vitreous body, a medicine was prescribed for the patient into the vitreous body — It found out that drug release control within a retina was attained by remaining in a retina or a vitreous body for a long period of time, being incorporated in a retina, where NANOSU fair ** with a particle diameter of 200nm or less and a drug are contained especially, and remaining in a retina for a long period of time, so that the particle diameter was small.

[0007]

[Embodiment of the Invention] About the drug release control system to the retina or vitreous body characterized by prescribing for the patient NANOSUFEA with a particle diameter of 200nm or less which made the drug contain, the technical feature is prescribing for the patient NANOSUFEA which has small particle diameter, and this invention is to raise the durability of the drug effect in a retina or a vitreous body, and it is to raise the durability of the drug effect in a retina especially.

[0008] The drug release control system in this invention is a system which a drug is efficiently sent [system] to a target part (a retina or vitreous body), and enables the exertion of drug effect continuously.

[0009] NANOSU in this invention — although there is especially no limit about the minimum, when too not much small, there is also constraint on manufacture and the particle diameter of the range of 50–200nm is [that fair particle diameter should just be 200nm or less] desirable.

[0010] That the ingredient which forms NANOSUFEA in this invention should just be a biolysis nature macromolecule, although there is especially no limit, as an example, biolysis nature macromolecules, such as polylactic acid, a lactic-acid copolymer, polyamino acid, hyaluronic acid, a collagen, gelatin, and albumin, etc. are mentioned. A desirable example is a polylactic acid or lactic-acid-glycolic-acid copolymer. In addition, as the above-mentioned lactic-acid unit component, L bodies, D object, or DL object can be used.

[0011] moreover — although there is especially no limit about the molecular weight of these biolysis nature macromolecules — NANOSU — it can choose suitably by the class of drug made to contain fair, the need effective concentration of a drug, the emission period of a drug, etc.

[0012] The drug release control system of this invention is used for the therapy or prevention of the various diseases of a retina or a vitreous body. As a concrete disease, the inner **** inflammation by various causes, the infectious disease of a virus or bacteria, the proliferative vieoretinopathy accompanied by growth change of neovascularity or a retinal cell, the retianl hemorrhage by various causes, amotio retinae, a retinoblast kind, etc. are mentioned. NANOSU – there is especially no limit about the drug made to contain fair, and the drug suitable for an object disease can be chosen. the case of the inflammation for example, accompanying an inner **** operation — anti-inflammatory agents, such as phosphoric-acid betamethasone, — the case of the autoimmunity nature uveitis — immunosuppresants, such as cyclosporin, — in the case of a virus sexually transmitted disease, in the case of a postoperative infectious disease, antimicrobial agents, such as ofloxacin, are used, and, in the case of proliferative vieoretinopathy, anti-virus agents, such as ganciclovir, are used for doxorubicin hydrochloride, the carmustine, etc. moreover, NANOSU — what is necessary is just to fluctuate suitably the amount of drugs contained fair according to the class of drug, the need effective concentration of a drug, the emission period of a drug, a symptom, etc. usually, a drug — NANOSU — fair — 0.01 to 10% of the weight, preferably, although it is 0.1 – 5 % of the weight, the contents of a drug can be decided to be the gradual release effectiveness and a therapy in consideration of balance with a complement.

[0013] NANOSU fair ** of this invention — a well-known interface — self-possessed — it can manufacture using law or an interface reaction method. if it explains in more detail — an interface — self-possessed — the liquid drying (J. — Control.Release and 2,343–352 (1985) —) which is law J. Controlled.Release, 36, 1095–1103 (1988), etc., The interfacial polymerization which is an interface reaction method (Int.J.Pherm., 28,125–132 (1986)), NANOSUFEA can be manufactured using self-emulsification solvent diffusion method (J. Control.Release, 25, 89–98 (1993)) etc. these manufacturing methods — NANOSU — what is necessary is just to choose a suitable manufacturing method suitably in consideration of fair particle diameter, the class of drug to contain, a property, a content, etc.

[0014] NANOSU of this invention — the carmustine which is a proliferative vieoretinopathy therapy agent as a drug as a fair concrete example of manufacture — containing — NANOSU — NANOSU using polylactic acid as a fair ingredient — the fair example of manufacture, and the phosphoric-acid betamethasone which is an anti-inflammatory agent as a drug — containing — NANOSU — NANOSU using the lactic-acid-glycolic-acid copolymer as a fair ingredient — the fair example of manufacture is shown in the below-mentioned example.

[0015] Although the below-mentioned survivability trial in an eye explained the effectiveness of this invention to the detail, since the measurement technique top was difficult, actually pursuing organization shift of a minute amount using drug content NANOSUFEA examined survivability in inner **** in various particle diameter using NANOSUFEA which contained the fluorochrome instead of the drug. Moreover, when the histological evaluation was performed, it existed in **** within a long period of time, so that the particle diameter of NANOSU fair **** became small, and found out being incorporated inside NANOSU fair ***** with a particle diameter of 200nm or less.

[0016] this test result — NANOSU — boiling markedly the durability of the drug effect in a retina or a vitreous body, and not only raising it by controlling fair particle diameter, but NANOSU — it is shown by setting fair particle diameter to 200nm or less that NANOSUFEA can be made to incorporate inside a retina where a drug is contained, and it is shown over the long period of time in the retina that drugs emission control is also possible.

[0017] Furthermore, by sending a drug efficiently to a target part (retina), the loadings of a drug can also be reduced and the mitigation effectiveness of a side effect can also be expected.

[0018] A medicine is prescribed for the patient by the various approaches of introducing into vitreous bodies, such as NANOSU fair ** in the drug release control system of this invention, injection, and an infusion solution. Moreover, it can prepare to the dosage forms suitable for the medication method by the formula in the administration in a vitreous body used widely. For example, although the term of an example will explain the example of concrete preparation if it is injections, drug content NANOSUFEA manufactured by the above-mentioned manufacturing method can be prepared by distributing a BSS (Balanced Salt Solution) solution.

[0019] Next, although some examples of this invention are given, these examples are for helping an understanding of this invention, and do not limit the range of invention.

[0020]

[Example] 1. drug content NANOSU — fair manufacture approach: — NANOSU which can be used for the drug release control system of this invention — the fair example of concrete manufacture is shown below. In addition, this approach is a manufacturing method according to a self-emulsification solvent diffusion method (J. Control.Release, 25, 89-98 (1993)).

[0021] the polylactic acid (100mg) of example of manufacture 1 (carmustine content polylactic acid NANOSU — fair) carmustine (10mg) and weight average molecular weight 85,000 is dissolved in dichloromethane (0.5ml). An acetone (40ml) is added to this and it mixes with it enough. It is dropped into the polyvinyl alcohol water solution (2 w/v%, 50ml) which has agitated this solution. This mixture is stirred under reduced pressure for 2 hours, and a membrane filter (1 micrometer of apertures) is used and filtered. Ultra-centrifugal separation (156,000xg) of the filtrate is carried out for 1 hour, and NANOSUFEA is settled. NANOSU obtained — NANOSUFEA is fair washed for purified water optimum dose **** and by making it re-distribute and performing ultra-centrifugal separation again. This washing actuation is repeated twice. re-distributing sediment finally obtained to purified water (10ml), and freeze-drying — carmustine content polylactic acid NANOSU — being fair (108mg) — it is obtained. NANOSU obtained — fair mean particle diameter is 100nm (it measures with light scattering measurement).

[0022] the lactic-acid-recall acid copolymer (100mg) of example of manufacture 2 (phosphoric-acid betamethasone content lactic-acid-glycolic-acid copolymer NANOSU — fair) phosphoric-acid betamethasone (10mg) and weight average molecular weight 65 and 000, and the copolymerization ratios 50/50 is dissolved in dichloromethane (0.5ml). An acetone (25ml) is added to this and it mixes with it enough. Furthermore a methanol (5ml) is added and phosphoric-acid betamethasone is dissolved completely. It is dropped into the polyvinyl alcohol water solution (2 w/v%, 50ml) which has stirred this solution. This mixture is stirred under reduced pressure for 2 hours, and a membrane filter (1 micrometer of apertures) is used and filtered. Ultra-centrifugal separation (156,000xg) of the filtrate is carried out for 1 hour, and NANOSUFEA is settled. NANOSU obtained — NANOSUFEA is fair washed for purified water optimum dose **** and by making it re-distribute and performing ultra-centrifugal separation again. This washing actuation is repeated twice. re-distributing sediment finally obtained to purified water (10ml), and freeze-drying — phosphoric-acid betamethasone content lactic-acid-

glycolic-acid copolymer NANOSU — being fair (103mg) — it obtains NANOSU obtained — fair mean particle diameter is 200nm (it measures with light scattering measurement).

[0023] the following and special mention — without — restricting — the example 1 of manufacture — carmustine content NANOSU fairness and the example 2 of manufacture — phosphoric-acid betamethasone content NANOSU — it outlines that it is fair.

[0024] 2. The example of preparation of a parenteral solution is shown below in the example of pharmaceutical preparation. BSS (1ml) was made to re-distribute carmustine content NANOSU fair powder (50mg), and it considered as the parenteral solution. moreover, phosphoric-acid betamethasone content NANOSU — even if it attaches fair, it can prepare similarly.

[0025] 3. a measurement technique top is difficult for pursuing organization shift of a minute amount using drug content NANOSUFEA manufactured above to the survivability trial actual condition in an eye. So, in the exam, the following experiments were conducted using polystyrene NANOSU Feher (Polysciences, the product made from Inc, a trade name Fluoresbrite) containing a commercial fluorochrome.

[0026] Preparation of NANOSU fair suspension: Fluorochrome (maximum excitation wavelength: 458nm, maximum fluorescence wavelength: 540nm) content polystyrene NANOSU Feher (particle diameter of 50nm) suspension was diluted 200 times using sterile purified water 2.5%, and it considered as fluorescence intensity equivalent to a sodium fluorescein water solution (10.0microg/(ml)). moreover, NANOSU (the particle diameter of 50nm, 100nm, 200nm, 2 micrometers, and 20 micrometers) — fair suspension was prepared similarly. The sodium fluorescein water solution (10.0microg/(ml)) was used as the reference solution.

[0027] A medication method and a measuring method: Intramuscular administration of the 7:3 mixed solutions of 1. ketamine hydrochloride water solution (50mg/(ml)) and a hydrochloric-acid KISHIRAJIN water solution (50mg/(ml)) was carried out to the colored house rabbit, and they were anesthetized.

[0028] 2. Mydriasis of tropicamide (0.5%) / the phenylephrine hydrochloride (0.5%) eye lotions was applied for them eyewash and carried out to both eyes.

[0029] 3. Eyewash was applied in oxybuprocaine hydrochloride (0.5%) eye lotions in both eyes, and the eye front face was anesthetized.

[0030] 4. From the eye corpus ciliare, using the syringe of 30G stitch, another eye was medicated with NANOSU fair suspension (0.1ml) with a particle diameter of 50nm, and the one eye was medicated with the reference solution in the vitreous body center section.

[0031] 5. Vitreous body full OROME tree equipment was used the administration 1, 3, 7, 14, and 21 in a vitreous body, and 28 days after, the fluorescence intensity in a vitreous body was measured with time, and the half-life was computed.

[0032] In addition, before measuring the fluorescence intensity in a vitreous body, actuation of above-mentioned 1. and 2. was performed. Moreover, the same actuation as above-mentioned 1. to 5. was performed using NANOSU fair suspension (the particle diameter of 100nm, 200nm, 2 micrometers, and 20 micrometers).

[0033] Histological evaluation: Two months after 1. above-mentioned NANOSU fair administration, lug intravenous administration was carried out and anesthesia fatality of the Nembutal parenteral solution (5ml) was carried out.

[0034] 2. The retina frozen section was created.

[0035] 3. The intercept was observed with the fluorescence microscope and a photograph was taken.

[0036] (A result and consideration) NANOSU of each particle diameter — the half-life in a fair vitreous body is shown in Table 1. Moreover, the fluorescence microscope photograph in which being incorporated inside 200nm NANOSU fair ***** is shown is shown in drawing 1.

[0037]

[Table 1]

ナノスフェアの粒子径 (nm)	半減期 (日)
20,000	3.4
2,000	5.4
200	8.6
100	8.3
50	10.1
対照溶液	7.8 (時間)

[0038] It remains in an eye for a long period of time, so that the particle diameter of NANOSU fair **** is small, as shown in Table 1. Moreover, being incorporated in NANOSU fair ***** with a particle diameter of 200nm from the microphotography of drawing 1 was checked. in addition, NANOSU with large particle diameter — if fair, incorporation was hardly seen. namely, NANOSU — by controlling fair particle diameter, the durability of the drug effect in a retina or a vitreous body is boiled markedly, and can be raised, NANOSUFEA can be made to incorporate inside a retina by setting NANOSU fair particle diameter to 200nm or less especially, and it can be expected from the interior of a retina that drugs emission control will be possible over a long period of time.

[0039]

[Effect of the Invention] According to this invention, the therapy approach which raised the durability of the drug effect in a retina or a vitreous body can be offered.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the fluorescence microscope photograph in which being incorporated inside NANOSU fair ***** with a particle diameter of 200nm is shown.

[Translation done.]

* NOTICES *

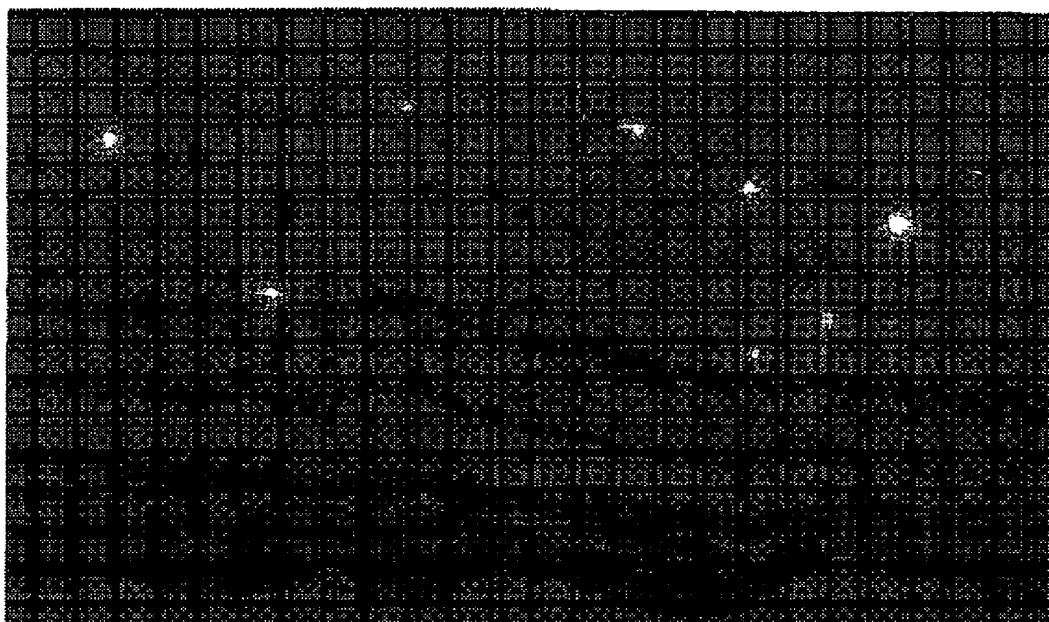
JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

[Drawing 1]

図面代用写真 (カラー)



[Translation done.]

BEST AVAILABLE COPY